

1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례들은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고,

한기준, 동등 동성의 신장계 유효사계 5632(1.48%), 전신상이 1493(0.39%), 정신계 이상 1493(0.39%), 피부 및 부속기관이 1052(0.28%), 혈액계 312(0.08%), 신장 및 비뇨기계 282(0.07%), 순환기계 282(0.07%), 호흡기계 212(0.06%), 심혈관계 121 및 기타 432(0.11%)로 조사되었다.

- 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주로 약물이상반응으로는 구역(1.49%/567명/37,967명), 한기(0.95%/358명/37,967명)이고, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- (1) 전신이상: 발열, 부종, 홍통, 경직, 심신(2), 신장기능 장애 발생 빈도
 - (3) 신장계 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 전신, 지각이상, 2차형성, 편두통형성, 편두통형성, 불수의기의 수족, 경련
 - (4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기타 기저질환 (5) 신장 및 비뇨기계: 폐뇨증, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 빈뇨
 - (6) 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발진증가, 두드러기
 - (7) 소변기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 언어곤란, 방귀, 하부증, 타액증가, 직장암전행, 식도암전행, 위암전행, 마비성 장폐색증, 발작성, 담낭염

- (8) 정신계: 혼동, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 자각 불명증, 환각, 이인증
- (9) 혈액계: 출혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구 감소, 백혈구 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소
- (10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압위험, 대동맥협착
- (11) 기타: 하혈, 골다공증발생, 체중감소, 이명, 오한, 경직성 근육, 타액증가, 일례기생이명, 비출혈, 비정상시야, 담도암 전행, 눈의 이물감, 간담 전행, 간기능 이상

중대한 약물이상반응은 한기/이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 4개씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색증, 신장기능수치이상(BUN/Cr상승), 타액증가, 한기(1개씩) 보고되었다.

특수한 환자인 신장에 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(117명/1,865건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구 및 한기증으로 각 4.22(2.7%)씩이었다. 중대한 약물이상반응에 해당하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 신장에 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22/333명, 36건)이었다. 중대한 약물이상반응은 구역 12.23(3.6%), 한기증 6.25(1.8%)이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 한기증 이상 각 12.0(3.0%)씩 있었고, 예상치 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 12.0(3.0%)씩이었다.

2. 국내 시판 조식기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색 등의 재발, 자발성, 구토, 소화불량, 전신, 다발성 관절염, 나타내성, 의도적 과량 복용이 4건씩 총 23건으로 이는 불확실한 규모의 인자 집단으로부터 보고되었으며 그 빈도 및 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
3. 또한 국내 시판 조식기간 동안, 총 5,666명을 대상으로 사용성 조사 이외 별도로 실시한 시판 조식 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 드림 12.23(0.04%), 가슴불편감 12.0(0.02%)씩 총 32건이 보고 되었다.
4. 이 약물 투여하기 전 치료약제(전통) 투여하여 있는 환자군에 투여하는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다 (5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량 48이상인 환자군에서 조사대상기간에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.001)

5. 일반적 주의
 - (1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
 - (2) 트라마돌은 의학적 발현이 없는 약물이 아닌 해나, 장기간 투여하는 경우에는 의존성이 강하게 발생하여 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정해야 한다. 약물사용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자에서는 신중한 관리에 따라 투여하도록 한다. 트라마돌은 아편 의존성 환자들의 대체 약제로는 적절하지 않다. 의존적 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편성 약물과-갈취제(날부민, 프로페판, 펜타진신)와 병용 시 수용성 약제인 경정제 처방조각과 간혹 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
 - (3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 발한, 발진, 불안, 경직, 동통, 구역, 전신, 설사, 상기도 증후군, 인대, 혼동, 신장기능, 운동과동, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 금단발작, 심한 발한, 전신, 지각이상, 이명, 비정상신경 증후군과 같은 때때로 매우 드물게 보고되었다. 임상시험 환자군을 감시하여 급한 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.
 - (4) 발작을 투여 환자에서 중대한 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 같은 아편제제와 아나필락시스 반응 병발이 있는 환자에서 이 위험이 증가될 수 있다.
 - (5) 알코올, 마약류, 마취제, 최면제, 해독제인 신장안정제 또는 진정 수면제, 진정 항우울제, 진정 항히스타민제, 신장안정제, 중추작용 항고혈압제, 마르미딘, 바르비톨 등과 같은 중추신경 억제제 투약 환자에서 이 약 투여시 주의하여야 하며, 이 약의 작용을 고려한다. 이러한 환자에서 트라마돌 투여시 중추신경계 및 호흡 억제 위험이 증가될 수 있다. 이 약물 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 마비제와 전통적 사용을 고려하도록 한다.
 - (6) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병제, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에서 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
 - (7) 임신 알코올 중독자에게 대한 아세트아미노펜 투여로 간기능이 증가될 수 있다. 간장애 환자에서 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
 - (8) 한기증 알코올에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 있다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 신장에서 배설된다.

- 중추신경 장애: 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
- (9) 투약한 환자에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 있다. 트라마돌의 사용 용량으로 1정 분할 투여한 환자에서 트라마돌과 황산 대사제 H1의 배설 정도와 배설량이 감소될 수 있다. 코데인과 함께 30ml/15분 미만 환자군의 경우 이 약의 투약기간을 12시간 마다 투여량 2정, 트라마돌/황산 대사제 4정을 초과하여 투여하지 않도록 한다.
- (10)트라마돌 투여하기 전에는 의존성의 위험을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- (11)과 기와 외반된 유상관절을 병용할 경우에는 혈액응고시간(INR) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.
- 12.한 연구에서 연부루관과 산화질소로 일반 마약용 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정량한 연구를하기 위한 추가의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

6. 약물상호작용
 - (1) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI) 항우울제 및 선택적MAO, 삼환계 항우울제 (TCAs), 다른 삼환계 약물 (예 프로메타진 등) 및 다른 아편제제 투여 환자에서 이 약 투여시 발작의 위험이 증가될 수 있다. 트라마돌은 발작의 역치를 낮추는 MAO 억제제, 신장안정제 또는 다른 약물들을 복용하는 환자에서 발작의 위험을 증가시킬 수 있다. MAO 억제제를 투여하고 있는 환자에서 이 약 투여시 신중하여야 한다. 동등시점에서는 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 시험통로의 시간 수가 증가되었다. 트라마돌과 MAO 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용시 발작 및 세로토닌 증후군 등 부작용이 증가될 수 있다.
 - (2) 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라

- 마돌 대상을 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금한다.
- (3) 트라마돌을 CYP2D6에 의해 대사제 M1으로 대사된다. 키루닌은 CYP2D6의 선택적 억제제로 트라마돌과 키루닌의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인해 간 마이코졸을 생체와 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 키루닌 대사에 영향을 나타내지 않았으며, 올루메타린, 파록세틴, 이미트립라민과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다.
- (4) 케토티나졸과 에티로아미노산과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 황산 O-디메틸화 대사의 대사 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.
- (5) 아세트아미노펜 흡수 속도는 메트포르마이드 또는 도메페라돈으로 증가될 수 있으며 클레스타타민으로 흡수가 감소될 수 있다.
7. 소아 및 노인에 대한 투여
 - (1) 12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
 - (2) 간, 신장, 신장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.
 - (3) 임부 및 수유부에 대한 투여
 - (1) 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다.
 - (2) 트라마돌과 그 대사체는 유즙으로 소량 분비되므로, 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.
 - (4) 운전, 기계조작에 대한 영향
 - (1) 트라마돌은 졸음이나 피로를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 민첩성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위를 주의하도록 한다.
10. 과량 투여시
 - (1) 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.
 - (2) 트라마돌 과량 투여시 호흡기계, 기원, 혼수 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다.
 - (3) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간경증 소염성질환 과다가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 손상, 저혈당, 응고장애 증가, 저칼슘, 응고장애 증가, 저지혈 등이다.
 - (4) 트라마돌과 그 대사체는 유즙으로 소량 분비되는 경우, 구토, 변비, 혼수 등 나타내며 간독성의 임상적 실험실 증거는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있다.
 - (5) 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반인적 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 비록소 투여로 트라마돌과 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가된다. 트라마돌 사용 경험상 협력약제는 4시간 투여하여 투여량 7가지 제거되었으며, 과량투여시 처치법으로 유지하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 정맥 주사하거나 메치모린을 경구투여하여 간을 보호한다.

11. 기타
 - (1) 트라마돌의 경우 동등시점에서 내용이 나타나므로 연용 및 중량의 경우에는 주의하여 투여한다.
 - (2) 이 약의 발작성, 빈발성 및 수태는 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았다.
 - (3) 발작성: 트라마돌 30mg/kg (90mg/kg, 1일 최대 임상용량 185mg/kg)의 0.5배를 24시간 마우스에게 경구 투여한 발작성 시험에서 폐와 간에서 중량 발작성이 있었으며, 통계적으로도 유의하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 중량 발작성 위험은 없으리라고 사료되며, 트라마돌을 30mg/kg (180mg/kg, 1일 최대 임상용량 185mg/kg) 투여한 모든 약의 발작성 시험에서는 관찰되지 않았다.
 - (4) 유전독성: 마우스를 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 유색체세포시험, CHO 세포를 이용한 HPRT 유전자돌연변이시험, 마우스 림프모 Ik4-유전자돌연변이시험중 직접법, 마우스와 헬스세포를 이용한 소세포, 마우스를 이용한 유전자돌연변이시험이 음성이었지만, 마우스 림프모 유전자 돌연변이시험 중 대사시험법과 조식 실험시험에서 약한 변이가 유발되었다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라마돌은 인체에서 유전적 발생위험은 없다.
 - (5) 수태: 트라마돌을 수컷 마우스에게 50mg/kg (350mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/kg의 1.6배)까지 투여한 경우와 일컷 마우스에게 75mg/kg (1일 최대 임상용량 185mg/kg의 2.4배)를 투여한 시험에서 수태에는 대한 영향은 관찰되지 않았다.

저장방법
밀폐용기, 실온(25℃ 이하)보관
포장단위
지시포장단위
* 본 약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나, 변질, 변색 또는 소손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 본 제품은 공정거래위원회 고시에 의거 소비자의 피해를 보상당합니다.
* 본 제품은 복용할 때에 정제가 가도에 걸릴 수도 있으나, 유익성이 비합당합니다.
* 본 제품은 영·유아의 시야 달지 않는 곳에 보관하십시오.
* 본 첨부문서 내용은 최신정보 및 허가정보의 변경에 따라 계속 수정됩니다. 작성일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.ekdp.com), 콜로버비스(080-024-0030)에서 확인하실 수 있습니다.

소파지정담당
 ◆ 080-024-0030(수리부품 콜로버비스)
 작성일자 : 2010. 11. 23



공동제약(주)
 경기도 광명시 모곡동 440-2
 www.ekdp.com